

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année

THÈSE

N° 980

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

WILLOUGHBY Alexandre

Né le 28 octobre 1931 à PARIS 9°

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA N-DESACETYL-THIOLCHICINE
ANTIMITOTIQUE DE SYNTHESE. ETUDE CLINIQUE DE HUIT CAS.

Président : Monsieur MOUQUIN Marcel, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : WILLOUGHBY

Prénoms : Alexandre

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

WILLOUGHBY Alexandre
Contribution à l'étude de la
N-désacetyl-thiocolchicine anti-
mitotique de synthèse. Etude
clinique de huit cas.
Paris dact. in 4° 27 pages
Thèse Med. Paris. 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

2

WILLOUGHBY Alexandre
Contribution à l'étude de la
N-désacetyl-thiocolchicine anti-
mitotique de synthèse. Etude
clinique de huit cas.
Paris dact. in 4° 27 pages
Thèse Med. Paris. 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

3

WILLOUGHBY Alexandre
Contribution à l'étude de la
N-désacetyl-thiocolchicine anti-
mitotique de synthèse. Etude
clinique de huit cas.
Paris dact. in 4° 27 pages
Thèse Med. Paris. 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

4

WILLOUGHBY Alexandre
Contribution à l'étude de la
N-désacetyl-thiocolchicine anti-
mitotique de synthèse. Etude
clinique de huit cas.
Paris dact. in 4° 27 pages
Thèse Med. Paris. 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR
WILLOUGHBY Alexandre

Né le 28 octobre 1931 à PARIS 9^e

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA N-DESACETYL-THIOCOLCHICINE
ANTIMITOTIQUE DE SYNTHÈSE. ETUDE CLINIQUE DE HUIT CAS.



Président : Monsieur MOUQUIN Marcel, Professeur

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Ohvier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
	DEBRAY (G.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale propédeutique	BOULIN (R.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LACOMME (M.)
	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique	AUBIN (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	COSTE (F.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale	FEY (B.)
Clinique urologique	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	GIROUD (A.)
Embryologie	SOULIÉ (P.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance	JOANNON (G.)
Hygiène et médecine préventive	PIÉDELIÈVRE (R.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	DECOURT (J.)
Pathologie médicale	GARCIN (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Tec inique chirurgicale	BROUET
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch. GABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) LAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J. M.) N... N...
Anatomie pathologique . . .	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSEY (F.) GOUYGOU (Ch.)	Pathologie expérimentale . .	LÉPER (J.) MAURICE (P.) HAGUENAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHÉ (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Anesthésiologie	N... N... HAUDUROY (P.), pr. s. ch. (dét.)	Pathologie médicale	MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Bactériologie	NÉVOT (A.), pr. s. ch. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) BARBIER (P.)	Pédiatrie	JOSEPH (R.) BOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.) LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. N... N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.) DESCREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (G.)	Pharmacologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N... N...
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Physiologie	DELBARRE (F.) CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) CHASSAGNE (P.) PERRAULT (M.) KUSS (R.)
Carcinologie	N... N...	Physique médicale	N... N...
Dermato-Syphiligraphie . . .	DUPERRAT (B.)	Pneumo-Phthisiologie	KREIS (B.)
Electro-Radiologie	N...	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Psychiatrie infantile	N...
Hématologie	N... N... COUJARD (R.), pr. s. ch. N... N...	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Histologie	CORNET (A.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
Hydrologie	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.	Thérapeutique	CHAPUT (Mme A.)
Hygiène	BASTIN (R.) DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)	Urologie	KUSS (R.)
Maladies infectieuses	ALBAHARY (C.) DAVID (M.) LHERMITTE (F.)		
Médecine légale	GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)		
Médecine du travail	BRÉGEAT (P.) DESVIGNES (P.)		
Neuro-chirurgie	JUDET (R.) AUBRY (M.) MADURO (R.)		
Neurologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.) RUDLER (J.), pr. s. ch. (dét.) ABOULKER (P.)		
Obstétrique			
Ophtalmologie			
Orthopédie			
Oto-rhino-laryngologie			
Parasitologie			
Pathologie chirurgicale			

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)	Clinique neurologique	DE SÈZE (S.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) KOURILSKY (R.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)	Clinique ophtalmologique . . .	OFFRET (G.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)		
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma famille

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556011_0035

A Monsieur le Docteur MOUQUIN
Officier de la Légion d'Honneur
Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur de Clinique Cardiologique

Qui a bien voulu nous faire l'hon-
neur de présider notre jury de
thèse.

en hommage avec nos sentiments de
profond respect.

A Monsieur le docteur Robert LAMY
ex-chef de clinique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital de Montmorency

avec toute ma reconnaissance
pour son enseignement auquel je
dois le meilleur de mes connais-
sances médicales

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA N-DESACETYL-THIocolchicine
ANTIMITOTIQUE DE SYNTHESE.
ETUDE CLINIQUE DE HUIT CAS.

Chapitre I

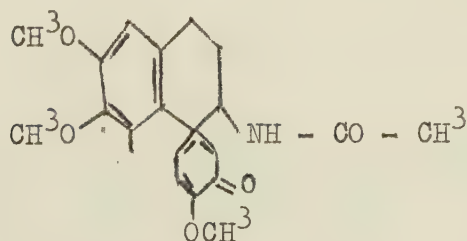
I N T R O D U C T I O N

I - GENERALITES

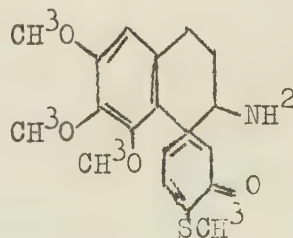
Nous nous proposons de rapporter quelques observations cliniques de tumeurs malignes traitées par antimitotique dérivé de la colchicine, la N-désacétyl-thiocolchicine (corps R. 261).

L'action antitumorale de la colchicine était certes connue depuis de nombreuses années (DUSTIN), mais sa toxicité aux doses utiles en interdisait l'emploi thérapeutique. De nombreux dérivés ont été expérimentés (MOESCHLIN, BELLET, JEQUIER, BRANCENI & PETERFALVI), et la N-désacétyl-thiocolchicine a été synthétisée par Léon VELLUZ et G. MULLER. L'attention a été attirée sur ce produit en raison de son bon indice antimitotique expérimental, défini comme le rapport entre la dose léthale 50 (dose léthale pour 50 souris sur 100) et la dose antimitotique 100 (dose entraînant au niveau de la moëlle osseuse du rat le blocage en mitose de 100 cellules sur 1.000 éléments). Pour donner un ordre de grandeur, indiquons que cet indice antimitotique est de l'ordre de 2,8 pour la colchicine et de 23 pour la N-désacétyl-thiocolchicine.

L'action de ce produit, comme d'ailleurs de la colchicine, se situe au cours de la division cellulaire : il s'agit en effet d'un effet essentiellement cytostatique avec blocage des divisions en métaphase et, aux doses utiles, dégénérescence cellulaire secondaire (AUBRY & LECHAT).



COLCHICINE



N-DESACETYL-THIOLCHICINE

II - EFFETS CLINIQUES

La N-Désacétyl-thiocolchicine entraîne schématiquement trois ordres de réactions :

1.- Réaction Focale :

Il s'agit d'une réaction douloureuse dont les caractères principaux sont : le siège au niveau de la partie la plus évolutive de la tumeur maligne, qui peut se trouver au sein de la tumeur primitive ou d'une métastase. On conçoit ainsi l'intérêt diagnostique que peut présenter ce produit, en particulier dans la mise en évidence d'une métastase ignorée.

Cette réaction focale douloureuse est plus ou moins intense, parfois intolérable. Résistant généralement aux analgésiques les plus actifs (opiacés habituels ou R. 875), elle peut être dans certains cas un obstacle insurmontable au traitement.

Elle survient pour des doses de N-désacétyl-thiocolchicine variables selon chaque malade.

2 - Réaction générale :

L'injection de ce produit peut entraîner des troubles généraux divers, allant du simple malaise à un véritable état de choc. Dans le cas des tumeurs du tube digestif, on peut observer un vomissement (tumeurs de l'oesophage ou de l'estomac) ou une selle diarrhéique (tumeurs intestinales). Il n'est enfin pas rare d'observer un petit clocher thermique consécutif à l'injection. Ces injections réagissent favorablement aux anti-histaminiques de synthèse (Prométhazine) et, semble-t-il, à la corticothérapie (Delta-cortisone).

3 - Réaction hématologique :

Elle atteint essentiellement la lignée blanche : il s'agit le plus souvent d'une baisse des leucocytes avec granulopénie élective, regressant en règle sous l'influence de la cortico-stimuline hypophysaire et, dans les cas les plus défavorables, à la diminution des doses, voire même parfois seulement à l'interrup-

tion du traitement par la N-Désacétyl-thiocolchicine. Cependant, certains auteurs pensent actuellement que cette granulopénie est souhaitable et recherchent systématiquement à maintenir le taux des globules blancs de ces malades entre 2.000 et 4.000, chiffres pour lesquels il leur a semblé obtenir une action antimitotique maximum (P. MARSON).

Nous n'avons pas encore tenté cette méthode jusqu'à présent, mais nous proposons de l'appliquer à nos prochains malades.

III - METHODE CLINIQUE :

Du point de vue pratique, la N-Désacétyl-thiocolchicine se présente sous forme de flacons de poudre avec une ampoule de solvant. Le mélange extemporané de ces deux éléments réalise une dose de 10 mg de produit dont l'administration est faite en intra-veineuse lente ou en intramusculaire. Personnellement, nous avons utilisé la première de ces voies.

Nous pratiquons habituellement trois injections par semaine, avec contrôle hématologique les trois jours intermédiaires au début, puis, une fois la dose optima trouvée, un seul contrôle hématologique hebdomadaire nous a semblé suffisant.

Les premières injections sont faites en augmentant à chaque fois la dose unitaire de 5 mg., soit une demi-ampoule, à partir d'une dose initiale de 5 mg. Les doses vont ainsi en croissant de 5 en 5 mg., jusqu'à la survenue d'une réaction focale douloureuse. Selon l'intensité de cette douleur, on maintient la dose plafond ainsi déterminée, ou l'on diminue légèrement la quantité injectée à chaque fois. Cette dose est extrêmement variable selon les sujets ; certains malades ne supportent pas plus de 7,5 mg., d'autres au contraire ont besoin de 40 mg. par injection pour présenter une réaction focale.

Nous associons systématiquement au traitement les vitamines C et parfois B₁₂ qui nous paraissent avoir une influence favorable sur l'état général et la formule sanguine de ces malades, à des doses de 1 à 2 grammes d'acide ascorbique per os et de 1.000 gammas de Vitamine B₁₂ parentérale. Cependant, si certains auteurs sont favorables à cette vitaminothérapie associée (HUANT), d'autres cancérologues ont attiré l'attention sur son rôle néfaste quant au développement de la tumeur.

Chapitre 2

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1 : M. COU.. Roger, 56 ans.

M. COU.. vient consulter en décembre 1956 pour des signes broncho-pulmonaires : toux, dyspnée, expectoration purulente. La radiographie pulmonaire montre un hile gauche fortement étalé, touffu, avec une opacité en bande le long de la scissure.

L'examen bactériologique de l'expectoration ne met en évidence que des germes banaux.

Malgré le traitement antibiotique (association de Pénicilline-Streptomycine par voie générale, aérosols de Chloramphénicol), l'image radiologique s'étend tandis que se développe une réaction ganglionnaire parahilaire. Cliniquement, non seulement les signes fonctionnels persistent, mais encore le malade maigrit.

On pratique alors une bronchoscopie (avril 1957) :

- Broncho-Lobaire Supérieur Gauche normale à l'origine. Issue d'un pus épais. Après aspiration, on ne voit qu'un orifice de division : l'orifice culmineal ; l'orifice linguale est complètement obturé par un bombement de la muqueuse. Après biopsie, faite sur le bombement, l'orifice linguale apparaît perméable. Reste de l'examen normal".

Examens cyto-bactériologiques (Dr. RENAULT) :

- Biopsie Bronchique :

Fragment volumineux de muqueuse bronchique qui ne comporte aucune altération pathologique autre que des traces d'inflammation superficielle..

- Aspiration :

Recherche de cellules néoplasiques par la méthode de Papanicolaou : Etalements très riches, extrêmement purulents sur toute leur étendue. De nombreuses cellules épithéliales bronchiques, quelques groupes d'histiocytes à poussière s'y trouvent dispersés. Quelques cellules atypiques ont été observées ; ces cellules, de type malpighien squameux, ont un cytoplasme très réfringent, peu kératinisé, à noyau légèrement prédominant, parfois chargé fortement et irrégulièrement en chromatine. Ces cellules sont très peu nombreuses ; leur structure morphologique les rend suspectes de provenir d'une tumeur épithéliale bronchique maligne, mais je n'apporte à cet égard aucune preuve absolue. Une suppuration broncho-pulmonaire chronique peut entraîner des modifications épithéliales métaplasiques de type assez voisin. Cependant, la suspicion déclarée ici peut entrer en ligne de compte dans la discussion thérapeutique ; elle doit aussi conduire à faire faire un nouveau prélèvement si la chose est possible".

On demande encore au Dr. RENAULT une étude cytologique de l'expectoration après bronchoscopie (expectoration des premier, deuxième et troisième jours), toujours selon la méthode de Papanicolaou :

- Etalements riches, extrêmement purulents dans l'ensemble. Rares cellules épithéliales bronchiques normales ; assez nombreuses cellules malpighiennes normales, d'origine salivaire. Présence de nombreuses cellules atypiques, de type malpighien, qu'on peut identifier en toute sécurité comme des cellules épithéliomateuses provenant d'une tumeur maligne sans doute d'origine bronchique.

- Conclusion :

dans l'ensemble, la desquamation des cellules épithéliales s'est faite dans ce cas de façon beaucoup plus abondante qu'il n'est habituel de le voir, et permettant un diagnostic assez aisé.

Cliniquement, la dyspnée s'accroît, et l'on note l'apparition de douleurs thoraciques gauches. Le malade est alors adressé au Centre Chirurgical Marie Lannelongue pour une éventuelle intervention chirurgicale, qui semblait une bonne indication, étant donné le caractère topographiquement limité de la tumeur. M. COU.. entre donc au C.C.M.L. le 22 Mai 1957 :

Les examens pratiqués montrent :

- Bronchographie - 24 mai :

sténose de la ventrale supérieure gauche avec rétrécissement sur le pied de l'apico-dorsale.

- Angiographie - 29 mai :

stase de la Veine Cave Supérieure qui présente une image lacunaire à hauteur de la bronche souche droite. Artère Pulmonaire Droite mal opacifiée. A gauche, le territoire de l'opacité lésionnelle n'est pas vascularisé.

- Electrocardiogramme :

cœur pulmonaire chronique.

- Epreuves fonctionnelles :

Insuffisance respiratoire chronique par emphysème pulmonaire diffus.

- Conclusion :

les examens fonctionnels et cardiaques interdisent toute tentative chirurgicale.

Le malade nous est ainsi renvoyé et son état demeure stationnaire tandis que l'on pratique une thérapeutique symptomatique : antibiotiques (voie générale et aérosols) et tonicardiaques.

On envisage alors un traitement par les agents physiques, qui est refusé par le malade, car il nécessiterait son hospitalisation loin de son domicile (l'hôpital de Montmorency n'étant pas équipé pour ces traitements).

C'est pour cette raison que l'on décide de tenter une cure de N-désacétyl-thiocolchicine que l'on commence le 21 septembre 1957. La réaction focale survient pour une dose unitaire de 25 mg ; C'est une douleur rétro-sternale en barre, constrictive, survenant dans l'heure qui suit l'injection, et s'accompagnant d'un choc léger (céphalée, malaise, vertiges). Toutes ces manifestations durent environ 3 heures.

Les injections sont poursuivies à raison de 3 par semaine pendant un mois et demi ; la surveillance hématologique montre une action modérée sur les globules blancs, le chiffre le plus bas étant de 4.800 avec 41 % de polynucléaires. Les doses injectées varient entre 22 et 27 mg., selon l'intensité de la douleur. Le malade reçoit ainsi du 21 septembre au 12 novembre 1957 435 mg de N-désacétyl-thiocolchicine en 24 injections intra-veineuses.

Il rentre alors chez lui. L'image radiologique n'a pratiquement pas changé, mais on note une amélioration clinique assez nette : la dyspnée a pratiquement disparu, l'expectoration est tarie, l'état général est bien meilleur.

M. COU.. revient dans le service le 11 décembre 1957. L'amélioration fonctionnelle pulmonaire a totalement persisté, mais il se plaint maintenant de violentes douleurs sciatiques gauches. On craint une extension du processus néoplasique à la colonne lombaire, mais les clichés radiologiques pratiqués à deux reprises ne montrent aucune anomalie vertébrale. On pratique durant ce séjour une série de huit injections de N désacétyl-thiocolchicine, sans dépasser la dose de 12 mg qui suffit maintenant à entraîner la douleur thoracique. On ne note d'autre part aucune influence des injections sur la douleur sciatique, ce qui est d'ailleurs en faveur de l'origine non-tumorale de celle-ci qui finira d'ailleurs par céder aux antalgiques banaux.

Un nouveau cliché pulmonaire pratiqué avant le départ de ce malade chez lui montre cette fois une sensible régression de l'image pathologique.

M. COU.. est à nouveau hospitalisé dans le service le 15 mai 1958, se plaignant alors essentiellement d'asthénie. L'expectoration est réapparue ainsi qu'une légère dyspnée. L'image radiologique s'est à nouveau étendue, redevenant aussi importante qu'un an auparavant.

Une nouvelle aspiration bronchoscopique est alors pratiquée avec recherche de cellules anormales par la méthode de Papanicolaou :

- J'avais fait il y a un an, lors du deuxième examen, le diagnostic formel d'épithélioma bronchique du type malpighien. Sur les étalements des prélèvements actuels, qui sont peu riches et faits des cellules épithéliales bronchiques normales, je retrouve encore de place en place des cellules malpighiennes atypiques, qui n'ont peut-être pas les caractères typiques de cellules tumorales malignes, mais sont néanmoins fort inquiétantes, et sur lesquelles j'aurais certainement attiré l'attention de toutes façons, même ne sachant pas les résultats anciens.
- J'ai revu les étalements d'il y a un an ; les cellules observées alors ont bien les caractères habituels des cellules tumorales malignes, et je ne saurais trop mettre en garde contre la tentation de rejeter un diagnostic de cancer parce que le malade survit encore sans traitement, un an plus tard.

(Le Docteur P. RENAULT, qui a pratiqué ces examens cytologiques, ne savait en effet pas qu'un traitement par la N-désacétyl-thiocolchicine avait été entrepris).

On pratique une nouvelle cure du 19 mai au 20 juin 1958, avec des doses de N-désacétyl-thiocolchicine allant de 15 à 20 mg, soit 218 mg en 14 injections. La réaction douloureuse rétro-sternale s'accompagne d'un malaise général. On associe au traitement général des aérosols d'Hydrocortisone-Chloramphénicol.

L'amélioration fonctionnelle est considérable, l'asthénie a disparu. Par contre l'image radiologique n'a pas subi de modification et l'expectoration muco-purulente persiste.

On pratique une nouvelle bronchoscopie le 15 septembre 1958, révélant :

- Eperon et Bronche Souche Gauches normaux :

Orifice Lobaire Supérieur Gauche Normal, se divisant en deux éléments Lingula, et Tronc Commun Culminal. Le Tronc Commun est cette fois obturé par un bourgeon nettement visible, lisse, arrondi, sténosant la presque totalité de la lumière à ce niveau. Biopsie impossible.

Quant à l'examen cytologique de l'aspiration, il n'a cette fois pas mis en évidence de cellule anormale.

On met alors en oeuvre une quatrième cure de N-désacétyl-thiocolchicine. Des doses de 8 à 10 mg entraînent une violente réaction douloureuse. M. COU.. est sorti du service le 4 octobre 1958. Il revient à l'hôpital trois fois par semaine (en vélo-moteur) pour se faire pratiquer son injection intra-veineuse, à la dose de 7,5 mg. à chaque fois.

OBSERVATION N° 2 : M. SPI.. Fernand, 59 ans.

M. SPI.. a subi en 1954 une gastrectomie des deux-tiers pour cancer du pylore avec sténose serrée. L'examen histologique a mis en évidence un adénocarcinome différencié de type gastrique brunnérien.

Il vient consulter en médecine le 12 juin 1957 pour une symptomatologie de sténose : douleurs survenant après les repas, calmées par les vomissements, amaigrissement et constipation.

L'examen radiologique révèle un infiltrat de la bouche d'anastomose avec sténose. L'échec d'un traitement antispasmodique banal fait accepter à M. SPI.. l'hospitalisation primitivement refusée. Il entre dans le service le 16 octobre 1957 et l'on commence la N-désacétyl-thiocolchicine.

La réaction focale survient pour des doses de l'ordre de 20 mg : un quart d'heure environ après l'injection, le malade ressent une intense douleur épigastrique. Des doses de 25 mg entraînent en outre une grosse débacle diarrhéique, dont l'importance fait évoquer une atteinte colique, qu'un lavement baryté permet d'éliminer. Du point de vue hématologique, la chute des globules blancs à 4800 avec 29 % de polynucléaires nous fait réduire la posologie à 10 mg par injection, tandis que l'on associe au traitement l'A.C.T.H., moyennant quoi la formule sanguine revient à la normale.

M. SPI.. sort du service le 30 novembre 1957. Il a reçu 225 mg de N-désacétyl-thiocolchicine en 12 injections. On note une amélioration clinique indiscutable, l'alimentation est maintenant possible sans entraîner de vomissements. L'état général est meilleur et le malade a repris 2 Kg. 500.

Il revient le 1° février 1958, se plaignant à nouveau d'une sensation d'arrêt des aliments, de vomissements calmant les douleurs post-prandiales. Pas de constipation.

On recommence un traitement par la N-désacétyl-thiocolchicine à des doses variant de 10 à 20 mg. en fonction de l'intensité de la réaction

douloureuse focale. A cette réaction focale s'associe toujours une selle diarrhéique dans l'heure qui suit l'injection, et des vomissements si l'injection est pratiquée près d'un repas (on est ainsi amené à faire la piqure de bonne heure le matin, faute de quoi le malade ne garde pas son déjeuner).

Cette seconde cure de N-Désacétyl-thiocolchicine comporte 185 mg. en 13 injections. La veille de sa sortie (12 mars 1958), on pratique un contrôle radiologique qui, comparé aux clichés de juin et octobre 1957 montre une diminution de la sténose, diminution que l'on ne saurait mettre sur le compte des anti-spasmodiques, puisque ceux-ci n'avaient amené aucune modification clinique ou radiologique (examen du 18 juin et du 21 octobre 1957). Cliniquement d'ailleurs, le passage alimentaire est possible, à la condition cependant de fragmenter les aliments.

M. SPI.. revient à nouveau dans le service le 4 octobre 1958. L'amélioration consécutive à la dernière cure de N-désacétyl-thiocolchicine s'est maintenue environ 5 mois. Depuis 1 mois, il a beaucoup maigri et la sténose est de nouveau importante. On recommence la N-désacétyl-thiocolchicine et des doses de 15 mg. entraînent les mêmes réactions que précédemment, mais la cachexie est cette fois très marquée et le pronostic semble défavorable.

OBSERVATION N° 3 : Mme. ENG. ; Marie 84 ans.

Mme. ENG.. vit dans un hospice de vieillards ; elle est grabataire depuis de nombreuses années et présente, outre un état général et cardiaque défaillant, une ulcération suppurante du cuir chevelu de siège initial rétro-auriculaire gauche qui s'est progressivement étendue, pour intéresser finalement le pavillon de l'oreille qui est partiellement détruit. Le début **remonte** à 1955, date à laquelle on l'avait fait consulter à Saint-Louis ; étant donné le grand âge et l'état physique de la malade, on se limitait à des soins locaux.

Un prélèvement effectué à la périphérie de l'ulcération examiné histologiquement confirme le diagnostic de mitose cutanée :

- L'un des fragments (le plus volumineux) intéresse le pavillon de l'oreille. Il est comme les autres occupé par les éléments d'une prolifération épithéliale maligne évidente. Celle-ci réalise la structure d'un épithélioma malpighien peu différencié, de type baso-cellulaire.

Le 2 décembre 1957, on entreprend une cure de N-désacétyl-thiocolchicine que l'on utilise d'abord par voie locale, sans obtenir aucune modification tangible, peut-être en raison de la surinfection ajoutée. On est ainsi rapidement conduit à pratiquer l'injection intra-veineuse à des doses limitées à 10 mg. La formule sanguine ne subira aucune perturbation. La malade se plaint d'une douleur focale dans la demi-heure qui suit l'injection. Il est difficile étant donné l'état mental de Mme ENG.. d'apprécier l'intensité réelle de cette réaction douloureuse : en effet Mme. ENG.. est constamment en train de geindre. Quoi qu'il en soit, après avoir pratiqué deux fois des doses de 15 mg, on revient à 10 mg par injection.

On assiste sur le plan local à un nettoyage de la plaie, bien que les soins locaux soient demeurés les mêmes que précédemment (pansements avec pommades vitaminées). L'infection surajoutée disparaît d'une manière quasi-complète dans les quinze jours qui suivent la mise en oeuvre de la N-désacétyl-thiocolchicine, tandis que non seulement la plaie cesse de s'é-

tendre, mais encore que sa périphérie montre un liseré de tissu rosé apparemment sain. On envisage alors de pratiquer une greffe, mais l'état général de la malade s'aggrave et elle meurt le 28 février 1958 en état d'insuffisance cardiaque irréversible malgré les tonicardiaques.

Elle avait reçu 175 mg. de N-désacétyl-thiocolchicine en 17 injections.

OBSERVATION N° 4 : M. LAH.. Louis, 57 ans.

M. LAH.. vient consulter en mars 1958 pour des troubles dysphagiques dont le début remonte au mois de janvier précédent. Au cours de ces trois mois, il a maigri de dix kilogs. L'examen radiologique du transit oesophagien confirme le diagnostic clinique de mitose oesophagienne, dont le siège est au tiers inférieur de l'oesophage.

Hospitalisé en avril, on pratique une oesophagoscopie qui confirme le diagnostic de bourgeonnement néoformé et permet une biopsie :

- Ce petit fragment, en faible partie bordé par une muqueuse malpighienne demeurée normale, est un bourgeon néoplasique. Il réalise la structure d'un épithélioma épidermoïde de type spino-cellulaire bien différencié, pourvu de nombreux globules de maturation parakératosique, avec la structure la plus habituelle des épithéliomas primitifs de l'oesophage. Le traitement par la N-Désacétyl-thiocolchicine est entrepris le 5 mai 1958, associée aux antispasmodiques et à la vitaminothérapie B 12 et C. La réaction focale est obtenue pour des doses de l'ordre de 30 mg. Il s'agit d'une douleur constrictive médiothoracique, correspondant assez bien au siège de la lésion. Cette douleur survient assez rapidement après l'injection et s'accompagne parfois d'un vomissement, toujours d'une accentuation temporaire de la dysphagie au cours des 12 heures consécutives à l'injection. Par contre, elle diminue progressivement et régulièrement dans l'intervalle des injections et l'alimentation devient plus aisée, d'où il s'ensuit une reprise pondérale de l'ordre de 3 kg 500 au cours des quinze premiers jours du traitement. Le malade mène une vie normale dans le cadre de son hospitalisation, s'inquiète de verrues plantaires qui le gênent pour marcher, demande à en être débarrassé, ce qui est fait, va à plusieurs reprises passer le week-end en famille, peut même à nouveau manger du pain, ce qui entraînait inmanquablement un vomissement lors de son entrée dans le service.

Quant aux autres réactions provoquées par la N-désacétyl-thiocolchicine,

la réaction générale se traduit par une poussée thermique le soir de l'injection (clocher à 38° pratiquement constant pour les doses de 40 mg.). Par contre, aucune modification de la formule sanguine.

Cette amélioration devient stationnaire au début du mois de juillet. Les antispasmodiques semblant peu efficaces, nous ajoutons au traitement 30 mg. d'Hydrocortisone par jour, moyennant quoi on observe une légère reprise de l'amélioration fonctionnelle. Mais la courbe pondérale amorce une chute qui s'accroît rapidement, tandis que l'on constate l'apparition de masses ganglionnaires bilatérales dont la progression rapide amène à envisager un traitement par les agents physiques et à envoyer M. LAH.. à Villejuif (le 7 août 1958). Son décès survient quelques jours après.

Il avait reçu en tout 1455 mg. de N-désacétyl-thiocolchicine ou 41 injections.

OBSERVATION N° 5 : M. MAM.. Joseph, 65 ans.

M. MAM.. a subi en septembre 1956 une néphrectomie droite pour un cancer du rein, diagnostic clinique et radiologique qui n'a cependant pas confirmé l'examen histologique de la pièce opératoire.

Quoi qu'il en soit, il vient consulter en octobre 1957 pour des hématuries depuis quelques semaines ; l'urographie intra-veineuse ne montre pas d'anomalie du rein restant, mais la cystoscopie montre des végétations néoplasiques à la partie inférieure droite. L'urologue conseille à M. MAM.. de faire pratiquer des agents physiques avant cystotomie éventuelle. Mais le malade n'en fait rien et revient à l'hôpital 7 mois plus tard, en mai 1958.

Il est à ce moment grabataire ; l'examen met en évidence un envahissement de tout le petit bassin par des masses probablement néoplasiques ; à l'hématurie s'est ajoutée une dysurie avec surinfection importante. Les Membres Inférieurs sont très oedématisés et cet oedème en particulier empêche le malade de se lever. A ce stade, il n'est évidemment plus question d'intervention chirurgicale, et l'on met en oeuvre la N-désacétylthiocolchicine.

La réaction douloureuse focale survient pour des doses de 20 mg, un quart d'heure environ après l'injection. Elle siège dans l'abdomen, prédominant dans le flanc droit, et dure environ deux heures. Quant à la réaction générale, elle se manifeste par un malaise, apparu pour des doses de 15 mg., inférieures à la dose seuil de la douleur. Pour les doses de 20 et 25 mg., on observe en outre une poussée fébrile le soir de l'injection, variable de 38°5 à 39°6.

On associe encore au traitement des anticoagulants qui semblent aider à la fonte des oedèmes des Membres Inférieurs, mais qui ne seront poursuivis qu'une quinzaine de jours, en raison de la chute importante du taux de prothrombine ; nous emploierons encore des antibiotiques et l'hydrocortisone, ce dernier produit diminuant modérément l'intensité de la réaction douloureuse, mais il n'en faudra pas moins revenir à une dose unitaire de 15 mg. par injection.

Quant aux résultats cliniques, l'amélioration porte surtout sur l'état général et sur les oedèmes des membres inférieurs, dont la disparition permet au malade de se lever quelques minutes chaque jour. L'anorexie diminue. Par contre, les troubles mictionnels ne sont guère modifiés : on est obligé de maintenir une sonde à demeure et on assiste au mois d'août à la survenue d'une fistule vésico-rectale.

L'intensité des douleurs consécutives à l'injection de la N-désacétyl-thiocolchicine nous conduit à diminuer la dose à 10 mg. par injection et à espacer le rythme d'administration : d'abord deux fois par semaine, puis une fois seulement.

On note encore l'aggravation d'une anémie pré-existante (Globule Rouges : 3.670.000 par mm^3 au début du traitement, 3.070.000 fin juillet et 2.140.000 fin août). A notre avis, il ne s'agit pas là d'une action imputable à la N-désacétyl-thiocolchicine, mais plutôt des conséquences de l'hématurie que le malade présente d'une manière quasi-constante depuis le mois d'octobre 1957. Quoi qu'il en soit, la formule blanche demeure constamment légèrement élevée, variant entre 9.000 et 12.000.

M. MAM.. demande à rentrer chez lui le 17 septembre 1958. La N-désacétyl-thiocolchicine continuera à lui être administrée en ville une fois par semaine à la dose de 10 mg.

Au cours de son séjour hospitalier, il avait reçu 420 mg. de N-désacétyl-thiocolchicine en 37 injections.

OBSERVATION N° 6 : M. CAN.. Alberto, 57 ans.

M. CAN.. présente depuis le mois de mars 1958 des troubles dysphagiques : typique sensation d'arrêt rétro-sternal des aliments solides, survenant d'abord par intermittence, cédant d'abord aux antispasmodiques, mais devenant rapidement permanente en dépit de ceux-ci. Il vient consulter le 17 mai 1958, et nous faisons pratiquer un examen radiologique qui confirme le diagnostic clinique en mettant en évidence une sténose organique du tiers inférieur de l'oesophage.

La thérapeutique par la N-désacétyl-thiocolchicine est entreprise le 3 juin 1958. La réaction douloureuse survient pour des doses de 10 mg. Elle s'accompagne de vomissements aux doses de 20 ou même 15 mg, et en fait, nous nous cantonnons à des doses de 10 mg par injection.

D'une manière générale, M. CAN.. ressent le jour de cette injection une accentuation de la dysphagie. Par contre, il note une amélioration les jours suivants. Nous sommes ainsi amenés à pratiquer les injections tous les trois jours.

Après quinze jours de traitement, le malade manifeste le désir de rentrer chez lui et de venir à l'hôpital pour la pratique des injections. Du 19 juin au 22 août 1958, il viendra ainsi de son domicile à l'hôpital deux fois par semaine, parcourant à chaque fois six kilomètres à pied. Ce n'est qu'à la fin du mois d'août qu'il devra renoncer à ce trajet, en raison de l'aggravation de son état général et fera pratiquer les injections par son médecin de ville. Son décès survient le 16 septembre 1958.

Il avait reçu 320 mg de N-désacétyl-thiocolchicine en 28 injections.

OBSERVATION N° 7 ; M. BER.. Robert, 49 ans.

M. BER.. a subi une cystectomie partielle en 1957 pour une tumeur de la vessie, dont l'examen histologique a affirmé la malignité. Les suites opératoires sont bonnes, mais une récédive conduit à compléter cette cystectomie en mars 1958. On associe dans un second temps la radiothérapie. Mais un bourgeon néoplasique se développe au niveau de la cicatrice, entraînant une perte de substance avec surinfection, ce qui finit par réaliser une plaie profonde de 5 cm environ, circulaire avec un diamètre de 20 mm environ, et qui est le siège d'une sécrétion d'abord purulente, puis hémorragique. Le malade ressent en outre de violentes douleurs pelviennes qui nécessitent l'administration quotidienne d'opiacés.

La N-désacétyl-thiocolchicine est entreprise à partir du 4 juillet 1958. La réaction locale douloureuse est obtenue pour des doses de 20 mg. Elle survient environ un quart d'heure après l'injection, dure environ une heure, et n'est pas calmée par la morphine. Elle est en effet très intense, presque atroce aux dires du malade qui n'est pourtant pas pusillanime, bien au contraire. Cette douleur siège au niveau du petit bassin, irradiant dans la verge. Elle est particulièrement intense au niveau de l'ulcération dont les parois sont absolument intouchables à ce moment : il faut attendre au moins deux heures après l'injection pour faire le pansement.

On administre des doses plus faibles, descendant progressivement à 17,5 mg, puis 15 mg par injection, mais la douleur est à chaque fois aussi intense. On note souvent une selle impérieuse dans l'heure consécutive à la piqure.

Les autres réactions sont minimales : en particulier, le nombre des globules blancs est constamment demeuré normal.

Cliniquement, on a observé une certaine amélioration : localement, l'ulcération s'est partiellement comblée, tant en profondeur qu'en périphérie, avec un liseré de tissu sain. Le diamètre de la plaie est ainsi passé à 9 ou 10 mm contre 20 mm au départ. Du point de vue général, alors que le malade était allongé depuis le mois de mars, il a pu se lever un peu dans la journée (jours intercalaires des injections).

Malheureusement, l'intensité de la douleur, même à des doses de l'ordre de 10 mg, était telle qu'il a fallu suspendre le traitement.

M. BER.. avait reçu au total 200 mg de N-désacétyl-thiocolchicine en 15 injections. Son médecin traitant nous a donné des nouvelles vers le 15 septembre 1958 : les douleurs spontanées étaient très intenses et exigeaient l'administration de deux à trois centigrammes de morphine par jour.

OBSERVATION N° 8 : M. ZAN.. Claude, 71 ans.

M. ZAN.. est atteint depuis de nombreuses années d'un emphyseme important. Depuis quelques mois, il a vu apparaître de nombreuses masses nodulaires sous-cutanées dures, mobiles, dispersées sur tout le corps mais prédominant au niveau des membres. Il se plaint d'autre part d'une douleur sciatique gauche, rebelle aux calmants habituels.

Le prélèvement d'une masse est effectué, avec examen histologique qui révèle :

- Structure caractéristique d'un épithélioma indifférencié du rein, de type alvéolaires à cellules claires.

On pratique alors divers examens en vue de mettre en évidence la tumeur primitive ; un culot urinaire ne montre rien de pathologique, en particulier pas d'hématurie microscopique ; l'urographie intra-veineuse ne révèle pas d'image pathologique, mais en dépit du taux d'urée normal, on n'a pu obtenir une imprégnation correcte ; en particulier les cavités gauches sont très mal remplies.

La N-désacétyl-thiocolchicine est mise en oeuvre le 2 juillet 1958, et l'on observe très rapidement une importante chute des globules blancs (3.640 avec 66 % de polynucléaires dès la première injection de 5 mg). On associe alors l'A.C.T.H. au traitement.

La réaction focale douloureuse survient pour une dose unitaire de 30 mg : il s'agit d'une douleur au niveau de la région lombaire et du petit bassin, avec prédominance du côté gauche et prolongation dans le membre inférieur gauche ; on fait il s'agit d'une exagération de la douleur sciatique dont se plaignait M. ZAN. On note à deux reprises une diarrhée consécutive à l'injection.

Après une remontée transitoire du nombre des globules blancs à 11.800, on observe une nouvelle chute, durable cette fois en dépit de l'administration d'A.C.T.H., avec granulopénie :

16 juillet	4.120	avec 57 % de polynucléaires
23 juillet	2.080	34 %

28 juillet	3.040	38 %
1 ^o août	3.640	43 %
10 août	6.300	69 %

La N-désacétyl-thiocolchicine ayant été cessée le 23 juillet, on voit donc qu'il a fallu plus de quinze jours pour revenir à une formule blanche normale.

M. ZAN.. avait reçu 157,5 mg. de N-désacétyl-thiocolchicine en 10 injections. Cliniquement, on a observé une diminution d'intensité de la douleur sciatique, permettant ainsi une amélioration de la marche, amélioration surtout nette dans l'intervalle des injections, et qui persistait encore à la fin du mois de septembre. Insistons enfin sur le fait que jamais M. ZAN.. n'a ressenti de douleur au niveau des métastases sous-cutanées.

Chapitre 3

CRITIQUE DES RESULTATS

On peut classer schématiquement les résultats obtenus par l'administration de la N-désacétyl-thiocolchicine dans le traitement de ces huit cancers en trois catégories, selon leur qualité.

I - RESULTATS MEDIOGRES :

Dans deux cas, le traitement n'a pas été poursuivi : une fois en raison de la chute des globules blancs avec granulopénie (M. ZAN.. N° 8). Cependant, ainsi que nous l'avons déjà indiqué plus haut, certains auteurs (MARSON) pensent actuellement que cette chute du nombre des globules blancs témoigne de l'activité du traitement, que les résultats sont d'autant plus favorables que la chute est plus marquée et la recherchent systématiquement.

Dans l'observation N° 7 (M. BER..), c'est au contraire l'intensité des douleurs consécutives à chaque injection qui aurait rendu inhumaine la poursuite du traitement. Il est certain que nous touchons là à une limite de cette thérapeutique.

Dans deux autres cas, le traitement par la N-désacétyl-thiocolchicine n'a pas empêché une évolution fatale relativement rapide. Nous voulons parler des observations N° 4 et N° 6, qui ont toutes deux trait à des épithéliomas oesophagiens ayant entraîné la mort en respectivement huit et six mois. Nous avons cependant été frappé par l'amélioration de l'état général de ces deux malades. Rappelons en particulier que M. CAN.. (N° 6) accomplissait trois semaines avant son décès un trajet de six kilomètres à pied, trois fois par semaine, pour la poursuite du traitement. On est donc loin de la très désagréable mort par inanition habi-

tuelle aux mitoses oesophagiennes. Il ne semble donc pas que la N-désacétyl-thiocolchicine ait beaucoup prolongé l'existence de ces deux malades. Du moins a-t-elle rendu leur fin moins pénible.

II - RESULTATS MOYENS :

Ils concernent les observations N° 3 et N° 5

- Mme. ENG.. (N° 3) a succombé en raison de son état cardiaque, en rapport lui-même avec ses 84 années. L'évolution de son épithélioma cutané avait été stoppée par la N-désacétyl-thiocolchicine et il est permis de supposer qu'une amélioration plus complète aurait été obtenue avec un peu plus de temps.

M. MAM.. (N° 5) présentait une extension considérable de sa tumeur vésicale qui avait envahi tout le petit bassin, réalisant un cas au-delà de toute thérapeutique usuelle. La N-désacétyl-thiocolchicine n'a bien évidemment pu réaliser le miracle qu'aurait été la fonte de cette tumeur et de ses métastases. Il est par contre indéniable qu'elle a permis une survie d'au moins trois mois avec la possibilité de se lever quelques instants chaque jour.

III - RESULTATS FAVORABLES :

Nous voulons parler de nos deux premières observations.

M. SPI.. (N° 2) présentait une sténose importante de la bouche d'anastomose de la gastrectomie subie trois ans auparavant, sténose rebelle aux traitements anti-spasmodiques. A deux reprises la thérapeutique par la N-désacétyl-thiocolchicine a permis une réalimentation satisfaisante. Cette amélioration a d'ailleurs été objectivée par l'examen radiographique. L'avenir nous dira si un troisième sauvetage est possible, mais il faut bien avouer que cette fois, M. SPI.. est revenu à l'hôpital en très mauvais état.

- Quant à M. COU.. (N° 1), son observation est intéressante à plus d'un point. Il s'agit en effet là du seul cas où il nous a été donné de traiter par la N-désacétyl-thiocolchicine une tumeur qui, en soi, n'était pas au-delà de toute thérapeutique usuelle. Il est en effet bien évident

que tant qu'existe une possibilité chirurgicale, il serait impensable d'utiliser une méthode thérapeutique nouvelle, aux effets plus ou moins incertains. C'est d'ailleurs pourquoi nous avons en premier lieu adressé M. COU.. au Centre Chirurgical Marie Lannelongue. Le hasard a voulu que les chirurgiens ne puissent intervenir en raison de l'état cardiopulmonaire chronique de ce malade. Nous nous trouvions donc devant une tumeur limitée dont l'évolution a été stabilisée par les quatre cures successives de N-désacétyl-thiocolchicine.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté huit observations de tumeurs malignes traitées par un dérivé de synthèse de la colchicine, la N-désacétyl-thiocolchicine.

Ce produit, administré par voie intra-veineuse, entraîne des réactions dans trois ordres de faits : réaction douloureuse focale au niveau de la tumeur ou de ses métastases, réaction générale à type de choc, réaction hématologique dans le domaine des globules blancs qui sont diminués de nombre avec inversion de la formule au détriment des granulocytes.

L'importance de ces réactions secondaires nous a conduit à interrompre le traitement dans deux cas. Dans deux autres cas, le traitement n'a pas empêché l'évolution assez rapidement fatale de la tumeur.

Dans deux autres cas, les résultats ont été moyens, l'issue fatale étant imputable essentiellement au mauvais état général d'une malade dans un cas, et à l'importance de l'envahissement néoplasique dans l'autre cas.

Deux autres cas ont enfin été favorables, dont notre observation la plus ancienne, qui a trait à une tumeur maligne des bronches dont l'évolution a été stoppée par la N-désacétyl-thiocolchicine.

Vu : le Président de Thèse

Marcel MOUQUIN

Vu : le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Léon BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

DUSTIN

Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales : action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker de la souris.

(Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique 1934, 14)

DUSTIN, LEUWENHOEK

L'action de la colchicine sur les tumeurs malignes.

(Ver. IV^o conf., juin 1935)

MOESCHLIN, MEYER, LICHTMANN

Emploi d'un nouvel alcaloïde du colchique, la démécolchine comme cytostatique dans les leucémies myéloïdes.

(Schweiz, Med. Woschr. 1953, 41)

BELLET

Le colchicoside.

(Ann. Pharm. Franç. 1952 10)

JEQUIER, BRANCENI & PETERFLAVI

Activité antimittotique et toxicité de quelques dérivés de la colchicine et de la thiocolchicine.

(Arch. Int. Pharm. et Thérap. CIII, 2-3, 1955)

VELLUZ & MULLER

La thiocolchicine.

(Bull. Soc. Chim. de France 1954)

HUANT

Utilité des vitamines d'oxydo-réduction dans les traitements anticancéreux.

(Acta U.I.C.C., 1953, 9)

AUBRY & LECHAT

Effets produits par la N-désacétyl-thiocolchicine sur la
glande hermaphrodite de *Linnaea stagnalis* adulte.

(Presse Méd. 1957, 30)

MARSON

Travaux non encore publiés.

RICHARD

Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse
(Thèse Paris 1958).

TABLE DES MATIERES

	Pages
Chapitre I Introduction	2
Chapitre 2 Observations Cliniques	5
Chapitre 3 Critique des Résultats	24
Conclusions	27
Bibliographie	I

